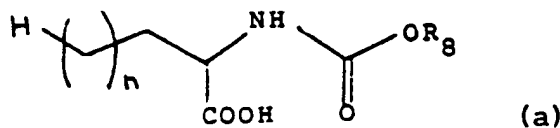
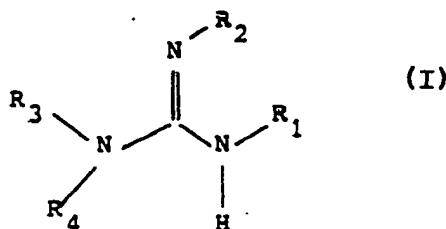


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : C07D 239/42, 239/22, 233/90 C07D 233/88, C07C 279/04 A61K 31/505, 31/415, 31/155</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/10102 (43) Date de publication internationale: 27 mai 1993 (27.05.93)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/01080 (22) Date de dépôt international: 20 novembre 1992 (20.11.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/14414 22 novembre 1991 (22.11.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : THAL, Claude [FR/FR]; 15 ter, rue des Clos-S.-Marcel, F-92330 Sceaux (FR). QUIROSA-GUILLOU, Catherine [FR/FR]; Cité du Moulin de Graiss, Allée de Vilgénis, Appt. 49, F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). POTIER, Pierre [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR). RENKO, Dolor [MA/FR]; 2, chemin de la Gourdillierie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). ZANETTA, Jean-Pierre [FR/FR]; 10, rue des Prés, F-67370 Griesheim (FR). PORTIER, Marie-Madeleine [FR/FR]; 17, chemin des Antes, F-91370 Verrières-le-Buisson (FR). SENSENBRENNER, Monique [FR/FR]; 19, rue Daniel-Hirtz, F-67000 Strasbourg (FR). KOENIG, Janine [FR/FR]; KOENIG, Herbert [FR/FR]; 155, rue Bertrand-de-Goth, F-33800 Bordeaux (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING A GUANIDINE STRUCTURE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX COMPOSES A STRUCTURE GUANIDIQUE ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LES CONTENANT



## (57) Abstract

Novel compounds having a guanidine structure of formula (I), in which R<sub>1</sub> is an isopropyl radical, benzyl optionally substituted by one or more alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) radicals or a radical (a); R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are the hydrogen atom or together can form an imidazole, pyrimidine, dihydropyrimidine, pyrimidinium ring. The compounds are especially for use in regenerating neuron axons in diseases such as neuropathies and myopathies.

## (57) Abrégé

La présente invention a pour objet de nouveaux composés à structure guanidique de formule (I), dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical isopropyle, benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ou un radical (a); R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont l'atome d'hydrogène ou ensemble peuvent former un cycle imidazole, pyrimidine, dihydropyrimidine, pyrimidinium. Ces composés sont notamment utiles pour régénérer l'axone des neurones dans certaines maladies comme les neuropathies et myopathies.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

## NOUVEAUX COMPOSES A STRUCTURE GUANIDIQUE ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LES CONTENANT

La présente invention concerne de nouveaux composés à structure guanidinique favorisant la croissance, la réparation et la régénération de l'axone des neurones et susceptibles d'améliorer l'état des malades atteints de neuropathies et myopathies. Plus généralement, ces composés peuvent être utiles dans le domaine des maladies dégénératives du système nerveux.

Elle a également pour objet les procédés de préparation permettant d'accéder auxdits composés et les compositions pharmaceutiques contenant ces composés.

A la connaissance du déposant, il n'existe pas de composés disponibles en thérapeutique humaine agissant sur la régénération du nerf périphérique et pouvant avoir un effet bénéfique sur les affections neuromusculaires.

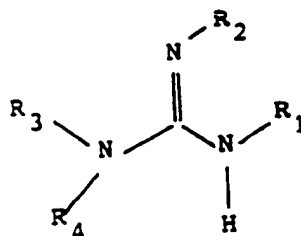
Il a certes déjà été décrit dans "La Nouvelle Presse Médicale", Masson, 1982, 16 (11), 1193-1280 un composé, l'isaxonine ou 2-isopropylamine-pyrimidine, présentant des propriétés pharmacologiques très intéressantes : néanmoins, commercialisé sous le nom de Nerfactor, il a dû être retiré du marché pour cause d'hépatotoxicité.

Par ailleurs, dans la revue "Thérapie" (1968, XXIII, pp. 1221-1232) la vératrylguanidine et l'hémisulfate de ce composé ont été décrits comme antihypertenseurs.

Toutefois, les propriétés de ces composés en neurothérapie n'ont, à la connaissance du déposant, jamais été décrites.

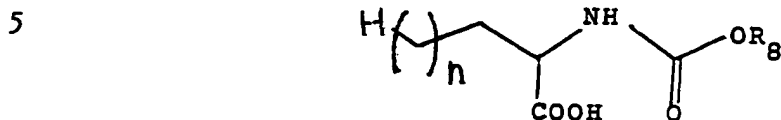
L'invention a donc pour objet de proposer de nouveaux composés (mis à part la vératrylguanidine et son sel hémisulfate), utiles dans le domaine de la régénération des neurones, destinés par conséquent à avoir des effets bénéfiques dans les maladies y relatives telles que la myopathie.

Selon l'invention, les composés répondent à la formule :

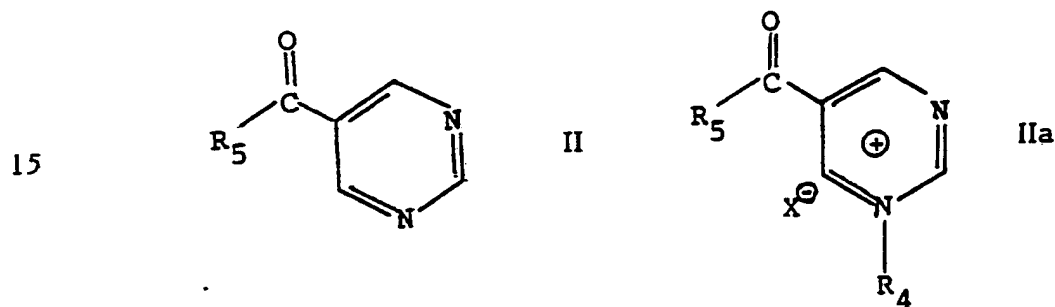


dans laquelle :

$R_1$  est un radical isopropyle, benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ( $C_1-C_4$ ) alcoxy ou un radical :



10  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ensemble avec les atomes d'azote auxquels ils sont attachés et l'atome de carbone auquel lesdits atomes d'azote sont rattachés forment un cycle pyrimidine de formule II ou pyrimidinium de formule IIa :



dans laquelle :

20  $n = 0, 1, 2,$

$R_4$  est un radical ( $C_1-C_4$ ) alkyle, ( $C_7-C_9$ ) aralkyle, phényle ou un atome d'hydrogène,

$R_8$  est un radical ( $C_1-C_4$ ) alkyle, ( $C_7-C_9$ ) aralkyle et en général  $COOR_8$  peut être un groupe protecteur des amines,

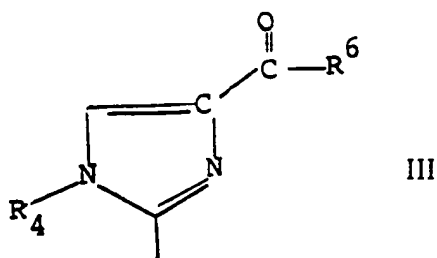
25  $R_5$  est un radical hydroxy, ( $C_1-C_4$ ) alcoxy, amino

$X^-$  est un cation pharmacologiquement acceptable,

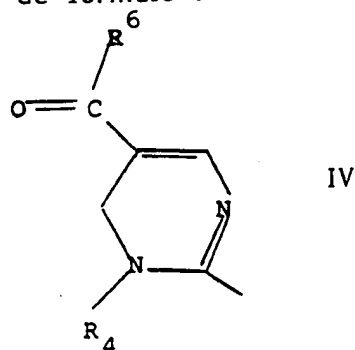
ou  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont l'atome d'hydrogène,

ou  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont

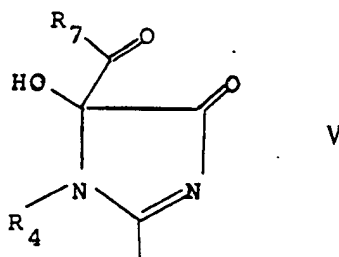
30 rattachés un cycle imidazole de formule :



ou 1,6-dihydropyrimidine de formule :



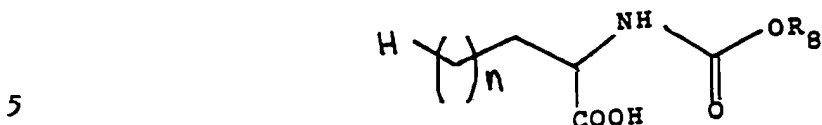
$R_6$  ayant l'une des significations de  $R_5$ ,  
ou  $R_2$ ,  $R_3$  ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont  
rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont  
rattachés un cycle de formule :



$R_7$  étant un radical ( $C_1-C_4$ ) alkoxy ou 1-glycéryl avec dans ce dernier cas  
 $R_1$  qui peut correspondre à l'atome d'hydrogène,  
et les sels pharmacologiquement acceptables de ces composés  
à l'exception de la vératrylguanidine et de l'hémisulfate de celle-ci.

L'invention concerne également les sels pharmacologiquement  
acceptables de ces composés, notamment les lactate, fumarate, chlorhydrate,  
maléate, malate, cétoglutarate, glutarate, phénoxyacétate, sulfonate,  
picrate, tartrate, méthanesulfonate.

Selon une variante préférée de l'invention,  $R_1$  est un radical isopropyle ou di- ou tri- méthoxybenzyle ou le radical :



Selon une seconde variante préférée de l'invention, prise ou non en combinaison avec la précédente,  $R_4$  est un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou benzyle.

10 Selon une troisième variante préférée, l'invention concerne les lactate, fumarate, chlorhydrate, maléate, malate, cétooglutarate, glutarate, phénoxyacétate, sulfonate, picrate, tartrate, méthane sulfonate de vératrylguanidine.

L'invention concerne également les médicaments consistant en un des composés selon l'invention, tels qu'ils viennent d'être décrits ci-avant et les compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces médicaments et un support acceptable. Ces médicaments et compositions sont utiles pour le traitement médical pour l'homme ou les animaux de certains troubles liés au fonctionnement du système nerveux.

20 Ces médicaments et compositions peuvent ainsi être avantageusement destinés à participer à une thérapie efficace contre les maladies dégénératives du système nerveux périphérique et contre les affections neuromusculaires telles que la myopathie.

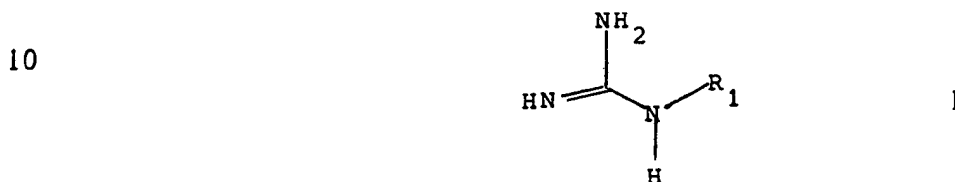
Les compositions pharmaceutiques sont notamment formulées pour être ingérées oralement ou pour être injectées. Néanmoins, d'autres modes d'administration peuvent également être envisagées dans le cadre de la présente invention.

La posologie dépendra pour partie de la maladie à traiter ainsi que de sa gravité et également du type de l'individu (poids, âge).

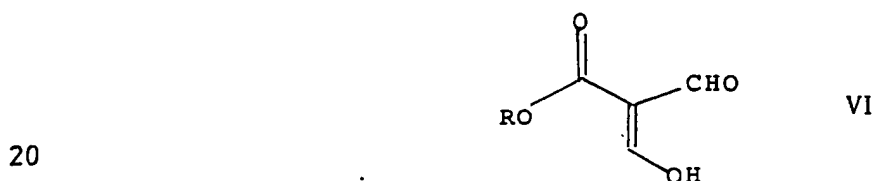
30 Pour les composés déjà connus comme le vératrylguanidine ou l'hémisulfate de celui-ci, l'invention a pour objet l'utilisation de ces composés pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter les maladies neuromusculaires.

L'invention concerne également des procédés de préparation des composés selon l'invention.

Un procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ensemble avec les atomes d'azote auxquels ils sont attachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont  
5 attachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés forment un cycle pyrimidine de formule II, consiste à mettre en contact un sel acide de guanidine (par exemple l'hydrogénosulfate) de formule :



15 avec un  $(C_1-C_4)$  alkoxyalonaldéhyde de formule :



25 en présence d'un accepteur d'acide (comme une amine tertiaire telles que la pyrrolidine) et éventuellement d'un solvant polaire protique tel que le méthanol.

Les composés obtenus sous forme non salifiée sont ensuite transformés en acide par hydrolyse de manière connue, et éventuellement transformés en carboxamide de manière connue également (par exemple par réaction avec l'aminochlorométhylaluminium).

30 Par ailleurs, l'alkylation de ces pyrimidines de formule II sous quelque forme que ce soit (acide, ester, amide) peut être effectuée par action d'un sulfate de dialkyle en solvant polaire aprotique pour conduire au sulfate acide purifié sous forme d'hydroxyde de 1-alkyl pyrimidinium correspondant qui peut être ensuite transformé en un autre sel (par exemple le sel de l'acide méthane sulfonique).

L'hydroxyde formé peut également être transformé en 1,6-dihydro 1-alkyl pyridimine de formule IV par réaction avec un agent réducteur, notamment avec le tétraborohydrure de sodium en présence éventuellement d'un solvant polaire protique (notamment l'éthanol).

5           Un procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle imidazole de formule III consiste à décarboxyler partiellement les 4,5-dicarboxy imidazole par chauffage éventuellement en  
10   présence d'un solvant polaire comme le N,N-diméthylacétamide.

Les 4,5-dicarboxy imidazole sont obtenus par saponification des 4,5-dicyano correspondants de manière connue. Ces derniers sont soit des produits commerciaux soit obtenus de manière connue.

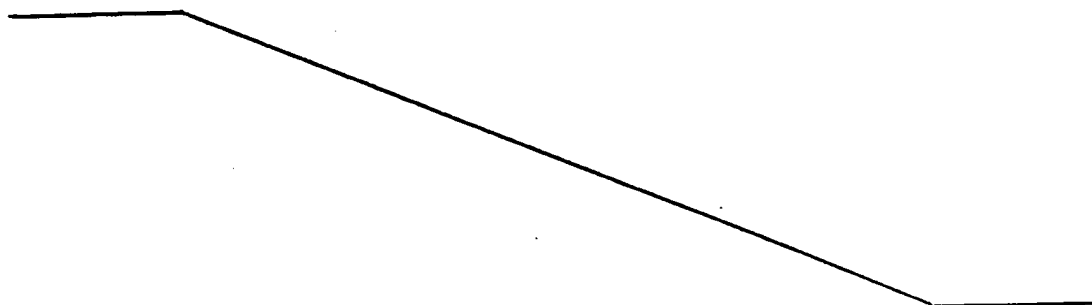
15           Un procédé de préparation par exemple consiste à alkyler en position 1- les 2-bromo 4,5-dicyanoimidazole par réaction avec un dialkyl sulfonate. Ce dernier composé est substitué en position 2- par une amine  $H_2N-R_1$  puis traité par une base forte (par exemple NaOH) et acidifié (par exemple HCl concentré).

20           Les composés 2-bromo 4,5-dicyanoimidazole de départ sont obtenus de manière connue par bromation des 4,5-dicyanoimidazoles.

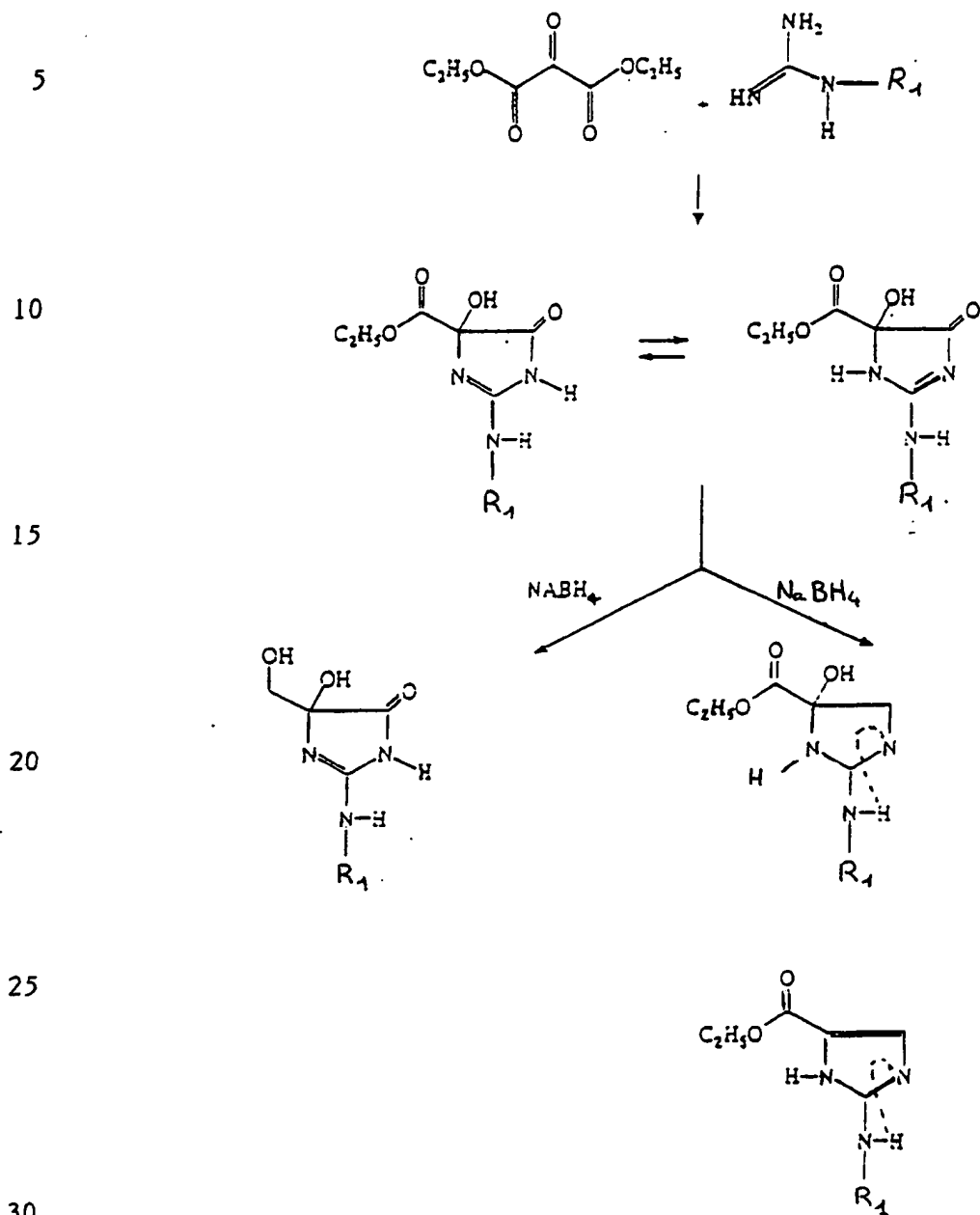
Un autre procédé de préparation d'imidazoles selon l'invention dans lesquels  $R_4$  est l'atome d'hydrogène (donc avec présence d'une tautométrie) consiste à effectuer la suite de réactions selon le schéma suivant :

25

30



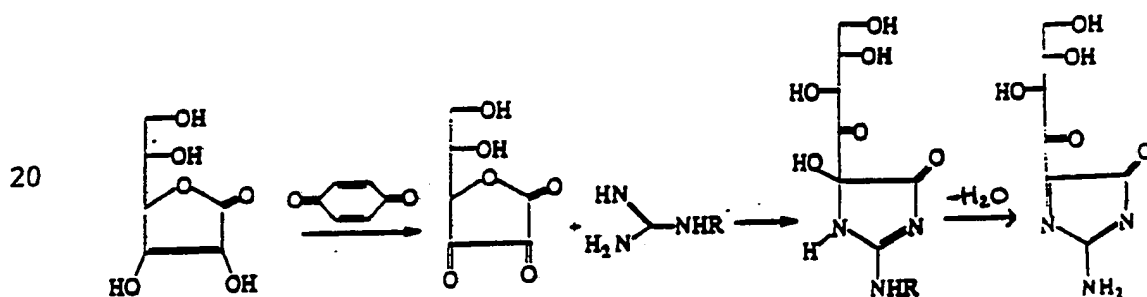




Un procédé de préparation des guanidines de formule (I) ou de leurs sels pharmacologiquement acceptables consiste à partir de la S-alkylthiourée correspondante que l'on fait réagir avec une alkylamine  $R_1NH_2$  de manière connue.

5 Un procédé de fabrication des composés de formule (I) dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle de formule V, où  $R_7$  est un radical ( $C_1-C_4$ ) alkoxy, consiste à faire réagir la guanidine de formule I correspondante avec un  
10 dialkylcétomalonate éventuellement en milieu protique polaire selon le schéma réactionnel ci-avant.

Dans le cas où  $R_7$  est le radical 1-glycéryl, un procédé de préparation consiste à condenser une guanidine de formule (I) sur la forme oxydée de l'acide ascorbique, l'amine pouvant être éventuellement  
15 déalkylée selon le schéma réactionnel suivant :



25

Les exemples ci-après illustrent l'invention :

Exemple 1 :

1-méthyl-2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-1,6 dihydropyrimidine

A 10,5 g (32 mmol) d'hydroxyde 1-méthyl-2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium dans 180 ml d'éthanol anhydre, on  
30 additionne par portion sous argon à  $-40^\circ C$  du borohydrure de sodium (2,8 g ; 73 mmol). Le mélange est agité sous argon pendant une heure à

température ambiante. Après évaporation de l'éthanol, le milieu réactionnel est extrait avec du dichlorométhane et de l'eau. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. La purification sur gel de silice (200 mb ; éluant : MeOH 10 % /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) de l'huile obtenue par évaporation des phases organiques conduit à 7 g (Rdt : 100 %) d'ester dihydro correspondant.

Point de fusion : 83°C.

L'hydroxyde de 1-méthyl-2-isopropylamino-6-méthoxycarbonyl-pyrimidinium est obtenue de la façon suivante :

- 10 Un mélange de 27,45 g (0,140 mol) de 2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidine et de 56 ml (2 éq ; 0,59 mol) de sulfate diméthylque dans 440 ml de tétrahydrofurane anhydre est porté au reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La purification sur gel de silice
- 15 (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 / MeOH 5 % / saturation avec  $\text{NH}_3$  gaz) de l'huile résultant de l'évaporation des phases aqueuses conduit à 37,2 g d'hydroxyde 1-méthyl-2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium (rdt : 82 %).

## Exemple 2

### 20 2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidine

- Un mélange de 11,62 g (77,5 mmol) d'hydrogénosulfate de l'isopropylguanidine, de 32 ml (5 éq ; 0,37 mol) de pyrrolidine fraîchement distillée dans 230 ml de méthanol anhydre est porté au reflux pendant vingt minutes. Une solution méthanolique (60 ml) de méthoxymalonaldéhyde
- 25 (1 éq ; 77,5 mmol ; 10 g) est additionnée à la solution précédente à 0°C ainsi que 140 g de tamis moléculaire (4 Å). Le milieu réactionnel est agité sous argon au reflux durant 24 heures. Les tamis moléculaires sont éliminés par filtration puis rincés avec du méthanol. L'évaporation du filtrat conduit à un résidu qui est repris avec de l'acétate d'éthyle puis acidifié avec une
- 30 solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, évaporées et purifiées sur gel de silice sous 200 mb (éluant : acétate d'éthyle 50/heptane 50).

Poids : 11,27 g (rdt : 75 %).

Point de fusion 102°C.

**Exemple 3****Sulfate de 1-méthyl-2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium**

1,09 mlg (16,78 mol ; 1,61 g) d'acide méthane sulfonique est additionné à une solution d'hydroxyde de 1-méthyl-2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium (3,48 g ; 15,35 mol) dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est agité sous argon à température ambiante durant une heure. Le précipité qui se forme est filtré puis rincé avec de l'éther.

Poids : 3,74 g (rdt : 80 %).

10 Point de fusion : 209°C.

**Exemple 4****2-isopropylamino-5-carbamoyl-pyrimidine**

30,6 ml (61,2 mmol) d'une solution 2N de triméthylaluminium dans le toluène sont lentement introduits dans une suspension de chlorure d'ammonium (61,2 mmol ; 3,26 g) dans 71 ml de benzène anhydre à 0°C. L'addition terminée, le mélange est agité sous argon durant une à deux heures jusqu'à épuisement du dégagement de méthane.

A 92 ml de la solution précédente (6 éq de réactif), une solution de 2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidine (0,102 mol ; 2 g) dans 40 ml de benzène anhydre est additionnée avec un jonc. Après 48 heures d'agitation à température ambiante sous argon, le mélange est neutralisé avec de l'acide chlorhydrique à 5 %, puis extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont éliminées, les phases aqueuses filtrées et évaporées. L'amide sous forme de poudre est obtenu avec un rendement de 80 % après purification sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80 % / MeOH 20 % / 0,7 % de NH<sub>3</sub> en solution aqueuse à 33 %).

**Exemple 5****2-isopropylamino-5-carboxy-pyrimidine**

30 6 ml d'une solution de soude 1N sont ajoutés à une solution de 2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidine (1 g ; 5,12 mmol) dans 33 ml de méthanol. Le mélange est porté au reflux (66°C) pendant deux

heures. Un minimum d'eau est additionné afin de dissoudre le précipité qui se forme ; le méthanol est évaporé sous pression réduite. La solution restante est acidifiée à 0°C avec de l'acide chlorhydrique 2N. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, puis séché pour conduire à 850 mg (92 %) d'acide.

#### Exemple 6

##### 1-méthyl-2-isopropylamino-5-carbamoyl-1,6-dihydropyrimidine

49,7 ml (99,5 mmol) d'une solution 2N de triméthylaluminium dans le toluène sont lentement introduits dans une suspension de chlorure d'ammonium (99,5 mmol ; 5,32 g) dans 105 ml de toluène anhydre à 0°C. L'addition terminée, le mélange est agité sous argon durant une à deux heures jusqu'à épuisement du dégagement de méthane.

Une solution de 1-méthyl-2-isopropylamino-5-méthoxycarbonyl-1,6-dihydropyrimidine (3,4 g ; 0,16 mol) dans 175 ml de toluène anhydre est additionnée avec un jonc à 144 ml de la solution 0,67 M d'aminochlorométhyl-aluminium (6 éq de réactif). Après 60 heures d'agitation à température ambiante sous argon, le mélange est lentement neutralisé à 0°C avec de l'acide chlorhydrique 1N (350 ml), puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses sont évaporées, reprises avec de l'éthanol saturé en ammoniac et de la silice (qui retient les sels d'aluminium) ; ce mélange est filtré puis évaporé. Après plusieurs flash-chromatographies sur gel de silice (200 mb ; MeOH 5- 30 % / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> saturation) du filtrat, 2,28 g d'amide sont obtenus avec un rendement de 72 %.

Point de fusion : 179-180°C.

#### Exemple 7

##### α'-N-Boc-δ-N-((2-pyrimidinyl-5-méthoxycarbonyl)-L-ornithine

Le mélange de 4 g (14,5 mmol) de L-arginine alpha-N-Boc (commercial) de 2,84 g (1,5 éq ; 21,8 mmol) de méthoxymalonaldéhyde, de 3,65 ml de pyrrolidine fraîchement distillée, de 10 g de tamis moléculaire 4 A° activité, dans 30 ml de méthanol anhydre est porté à 50°C pendant 24

heures sous argon. Après élimination, des tamis moléculaires par filtration et évaporation de méthanol, le milieu réactionnel est extrait avec de l'eau et du dichlorométhane. Les phases aqueuses sont évaporées puis purifiées sur gel de silice (200 mbar ; éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80 % / MeOH 20 % /  $\text{NH}_3$  en solution aqueuse à 33 % 0,7 ml pour 100 ml). On obtient 4,21 g (rdt : 80 %).

#### Exemple 8

##### $\delta$ -N-(2-pyrimidinyl-5-méthoxycarbonyl)-L-ornithine

0,77 ml (4 éq ; 5,43 mmol) de iodotriméthylsilane est ajouté à 500 mg (1,35 mmol) de pyrimidine de l'exemple 7 dissoute dans 20 ml de chloroforme. Après une heure d'agitation à température ambiante sous atmosphère anhydre, de l'eau est additionnée ainsi que du dichlorométhane. L'évaporation des phases aqueuses conduit à un résidu qui est purifié sur gel de silice.

#### Exemple 9

##### 2-vératrylamino-5-carboxy pyrimidine

0,4 ml d'une solution de soude 1N est ajouté à une solution méthanolique (1 ml) de 2-vératrylamino-5-carboxyméthyl-pyrimidine (100 ml ; 3,3 mmol). Le mélange est porté au reflux pendant deux heures. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. La solution restante est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2N ; le précipité qui se forme est filtré, lavé avec de l'eau puis séché (rdt : 90 %).

#### Exemple 10

##### 2-vératrylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidine

Un mélange de 21,92 g (0,1 mmol) de vératrylguanidine obtenu selon "Thérapie" (op.cit.), de 41,7 ml (0,5 mol) de pyrrolidine fraîchement distillée, de 15 g de méthoxymalonaldéhyde, de 180 g de tamis moléculaire (4 Å) dans 300 ml de méthanol anhydre est porté au reflux sous argon durant vingt quatre heures. Les tamis moléculaires sont éliminés par filtration, puis rincés avec du méthanol et du chloroforme. L'éva-

poration du filtrat conduit à un résidu qui est repris avec de l'acétate d'éthyle puis acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, évaporées et purifiées sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle 50/heptane 50) (rdt : 40 %).

### Exemple 11

#### 1-méthyl-2-vératrylamino-5-méthoxycarbonyl-1,6-dihydropyrimidine

0,170 g (3 eq) de borohydrure de sodium est additionné à 0,400 g d'hydroxyde de 1-méthyl-2-vératrylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium dissous dans 50 ml d'éthanol. Le mélange est agité sous argon à température ambiante durant trois heures. Après évaporation de l'éthanol, le milieu est extrait avec du dichlorométhane et de l'eau. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. L'huile résultante de l'évaporation des phases organiques purifiée sur gel de silice sous pression moyenne (éluant : MeOH 15 % /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) conduit à 467 mg (rdt : 98 %) de dihydro-1,6 pyrimidine correspondante.

### Exemple 12

#### Hydroxyde de 1-méthyl-2-vératrylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium

Un mélange de 2,62 g (8,6 mmol) de 2-vératryl amino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidine et de 3,28 ml (4 éq) de sulfate diméthylique dans 60 ml de THF anhydre est porté au reflux pendant quarante huit heures. Le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La purification sur gel de silice (éluant : MeOH 3 % /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{NH}_3$  en solution aqueuse à 33 % 5,5 ml/100) de l'huile résultant de l'évaporation des phases aqueuses conduit à 2,2 g de sel (rdt : 76 %).

### Exemple 13

#### Sulfate de 1-méthyl-2-vératrylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium

A 400 mg d'hydroxyde de 1-méthyl-2-vératrylamino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidinium dissous dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre, on additionne 85  $\mu\text{l}$  (1,1 eq ; 1,31 mmol) d'acide méthane sulfonique. Le

mélange est agité sous argon, à température ambiante pendant une heure. Le précipité est filtré, rincé avec du tétrahydrofurane et de l'éther, puis séché. (poids : 490 mg - Rdt : 96 %).

#### 5 Exemple 14

##### Méthanesulfonate de vératrylguanidine

A une suspension de vératrylguanidine (25 g ; 0,119 mol) dans 240 ml de méthanol on introduit (7,8 ml ; 0,120 mol) d'acide méthane sulfonique. Le mélange est agité à température ambiante pendant une  
10 heure. Le méthanol est évaporé sous vide, l'huile obtenue est précipitée par agitation pendant 15 min dans le tétrahydrofurane. Le solide blanc est filtré, rincé avec du tétrahydrofurane et de l'éther puis séché sous vide. 30 g de méthanesulfonate de vératrylguanidine sont obtenus avec un rendement de 82 %.

15

#### Exemple 15

##### 1-méthyl-2-isopropylamino-4-carboxy-imidazole

Un mélange de 1-méthyl-2-isopropylamino-4,5-dicarboxy-imidazole (910 mg ; 4 mmol) et de 20 ml de N,N diméthylacétamide est chauffé à  
20 180°C sous argon pendant trois heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite ; le résidu repris avec le minimum d'éthanol est précipité avec du tétrahydrofurane. Les eaux mères sont concentrées jusqu'à précipitation. Le 1-méthyl-2-isopropylamino-4 carboxyimidazole est obtenu avec un rendement de 88 %.

25 (m = 650 mg).

Point de fusion : 247°C.

#### Exemple 16

##### 1-méthyl-2-isopropyl-4-méthoxycarbonyl-imidazole

30 400 mg de 1-méthyl-2-isopropylamino-4 carboxy-imidazole sont solubilisés dans 25 ml de méthanol anhydre. La solution est refroidie à 0°C, saturée en acide chlorhydrique, puis portée au reflux durant douze heures. Après refroidissement l'excès d'acide est chassé par un courant d'argon. Le



milieu est neutralisé par addition de carbonate de sodium et évaporé. Le résidu repris avec de l'eau est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques séchées sur sulfate de sodium, évaporées conduisent à un résidu qui est lavé avec de l'éther puis séché sous vide.

5 m = 384 mg ; Rdt : 89 %.

Point de fusion : 198°C.

#### Exemple 17

##### 2-isopropylamino-4-oxo-5-éthoxycarbonyl-5-hydroxy- $\Delta_2$ -imidazoline

10 5,72 g (0,0191 mol) d'hydrogénosulfate de l'isopropylguanidine sont dessalifiés par une solution méthanolique (20 ml) de soude (0,038 mol ; 1,53 g) à température ambiante sous argon pendant une heure. Le précipité résultant est filtré ; le filtrat évaporé. L'isopropylguanidine est reprise avec de l'éthanol et de nouveau filtrée. Le filtrat éthanolique est  
15 concentré.

3,85 g (0,0382 mol) d'isopropylguanidine et de 10 g de diéthyl-acétomalonate dans 150 ml d'éthanol sont chauffés pendant 10 heures à 50°C. L'évaporation de l'éthanol conduit à un résidu qui est purifié par  
20 flash-chromatographie sur gel de silice 60 (éluant : MeOH 15 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (m = 7 g ; rdt : 80 %). Le composé existe sous deux formes en équilibre A et B.

#### Exemple 18

##### 2-amino-4-(1',2',3'-trihydroxybutanoyl)-4-hydroxy-5-oxo-imidazoline

25 Un mélange de L-acide ascorbique (0,314 mol ; 55,4 g) et de p-benzoquinone dans 470 ml d'éthanol est agité dans le noir sous argon pendant 90 min ; puis une solution éthanolique (100 ml) de guanidine (0,157 mol) (préalablement dessalifiée avec de la soude dans l'éthanol) est alors ajoutée. Le milieu est agité à température ambiante sous argon dans le  
30 noir durant 6 h. Le précipité qui se forme est filtré, lavé avec de l'éthanol et séché sous vide. (m = 30 g ; rdt = 100 %).

**Exemple 19****2-amino-4-(1',2',3'-trihydroxybutanoyl)-5-oxo-imidazole**

Une solution de 2 g de composé de l'exemple 18 brut (8,23 mmol) solubilisés dans 80 ml d'éthanol anhydre est portée au reflux pendant une  
5 heure. Après évaporation et purification sur gel de silice (éluant : MeOH 35 % / H<sub>2</sub>O 5 % / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis MeOH 40 % / H<sub>2</sub>O 5 % / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 400 mg sont obtenus avec un rendement de 22 %.

On a également obtenu selon une technique connue l'isopropyl-  
guanidine (exemple 20), l'isaxonine (exemple 21), le chlorure d'isopropyl  
10 guanidine (exemple 22).

**Essais biologiques****A - Effet sur la poussée neuritique des ganglions spinaux**

15

**Mode expérimental :**

On met en culture des ganglions prélevés sur des rats nouveaux  
nés dans des plaques de 96 puits à fond plat dans un milieu DMEM (Gibco)  
auquel sont ajoutés 5 % de sérum fœtal de veau (FCS) et 10 mM d'Ara-C  
20 (Cytosine- $\beta$ -D-arabinofuranoside).

Après un jour, on ajoute les différents composés à tester et des  
solutions témoins.

Deux jours après, on arrête la culture et on photographie des  
explants à faible grossissement au microscope à contraste de phase, ou en  
25 microscopie classique après coloration par le bleu de toluidine après  
fixation par des mélanges d'aldéhydes. Sont pris en compte dans les  
évaluations le diamètre moyen d'extension des faisceaux neuritiques, leurs  
ramifications, leur association avec les cellules gliales et les morts  
cellulaires.

30

Composés testés :

Les composés 1 à 8, 14, 18 et 21 ont été testés à trois concentrations différentes :  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  et  $10^{-7}$  M en présence ou en absence de 50 UI/ml de NGF (sigle anglo-saxon pour désigner le facteur de croissance nerveux). Les expériences en présence de NGF avaient pour but, d'une part la comparaison avec les produits testés, d'autre part l'observation d'une éventuelle modification de l'effet NGF (mort cellulaire, induction de ramifications neuritiques).

Sans additif autre que le PBS, qui est utilisé pour solubiliser les divers composés, on observe la présence de rares prolongements courts et d'un nombre assez important de cellules mortes. En présence du témoin NGF, on note de nombreux prolongements fins et allongés peu ramifiés.

L'effet des différents produits est évalué par comparaison avec le témoin de référence : produit seul par rapport au PBS, d'une part, produit + NGF par rapport au NGF, d'autre part. Par ailleurs, l'effet positif d'un produit utilisé seul est comparé à celui du NGF.

Le composé de l'exemple 3 en présence de NGF provoque une modification importante des neurites ; ceux-ci sont plus longs et surtout présentent une arborisation importante avec de nombreuses cellules accolées aux prolongements. Le composé de l'exemple 14 en présence de NGF provoque un allongement des neurites (le double environ des cultures en présence de NGF seul). Il y a également un effet favorisant la réticulation des neurites (neurites moins nombreux de diamètre plus grand).

Les composés 3 et 14 employés seuls accentuent la poussée neuritique par rapport au témoin PBS. L'aspect morphologique des prolongements est identique à ceux du NGF et l'efficacité semble similaire à celle de ce facteur de croissance.

Le composé de l'exemple 5 utilisé seul à faible concentration ou en présence de NGF ( $10^{-7}$  M) présente un effet positif avec augmentation du nombre de prolongements.

Les composés des exemples 7 et 22 présentent un effet positif mis en évidence seul ou en synergie avec le NGF et caractérisé par une augmentation de la longueur des neurites.

Avec les exemples 2, 6 et 21, on remarque la présence d'un plus grand nombre de prolongements sans augmentation de leur longueur.

5 B - Effet sur les neurones et les cellules gliales de poulet et de rat en culture primaire

Les composés des exemples 14 et 21 ont été testés sur la survie et la croissance des neurites de neurones des systèmes nerveux central et périphérique en culture primaire, ainsi que sur la prolifération et la modification morphologique des astrocytes.

10

Mode expérimental :

1. Neurones de cerveau d'embryon de rat de 14 jours

15 Les neurones sont dissociés à partir d'hémisphères cérébraux et sont cultivés sur polylysine dans des boîtes de Pétri en présence de milieu nutritif sans sérum chimiquement défini.

2. Neurones de ganglions spinaux et ciliaires d'embryon de poulet de 8 jours

20 Les neurones dissociés sont cultivés sur polyornithine dans un milieu nutritif contenant 20 % de sérum de veau foetal.

3. Astrocytes de cerveau de rat nouveau-né

25 Les cellules dissociées sont cultivées directement sur la surface du plastique de la boîte de Pétri en milieu défini.

Les composés 14 et 21 ont été ajoutés aux concentrations de  $10^{-4}$  à  $10^{-8}$  M dès la mise en culture et à chaque changement de milieu.

30 Sur les neurones isolés en culture pure, le composé 21 stimule la croissance neuritique des neurones du système nerveux central et le composé 14 favorise la survie et la croissance neuritique des neurones des

ganglions spinaux (système nerveux périphérique). De plus, le composé 14 n'a pas d'effet toxique sur les cellules de soutien (astrocytes). Ces composés, susceptibles de réguler la survie neuronale et la croissance neuritique, constituent une voie thérapeutique dans les neuropathies et myopathies.

#### C - Effet neurotrophique dans l'axe neuromusculaire

Les composés 1, 3, 14 ont été testés in vivo sur la régénération des axones et leur remyélinisation chez la souris Trembler, modèle animal de la neuropathie de Charcot-Marie-Tooth chez l'homme.

Les composés 1 en injection sous-cutanée (100 mg/kg) et 14 en injection intrapéritonéale (50 mg/kg) favorisent le "sprouting" axonal intranerveux (+ 25 % et + 20 %) et ils accélèrent la démyélinisation qui caractérise la mutation Trembler (- 25 %).

Le composé 3 favorise également la démyélinisation. Après 40 jours d'injections quotidiennes, 22 % seulement des fibres nerveuses sont myélinisées, au lieu de 32 % chez les témoins.

Les composés 1, 3, 7 et 14 ont été essayés in vitro à  $10^{-3}$  M,  $10^{-5}$  M et  $10^{-7}$  M dans les cultures suivantes :

1) cellules de la moelle épinière d'embryons de rats âgés de 14 jours ;

2) myoblastes de souris normales et Mdx, modèle animal proche de la myopathie de Duchenne chez l'homme

3) co-cultures de myoblastes (embryons de rats de 19 jours) et de neurones (embryons de rats de 14 jours) et

4) cellules 3T3, lignée fibroblastique.

Les composés 1, 3, 14 favorisent la formation d'amas cellulaires, l'émergence et la pousse des neurites. Le composé 14 est le plus actif des trois.

Dans les co-cultures neurones-muscles, les composés 3 et 14 favorisent la pousse neuritique et leur ramification.

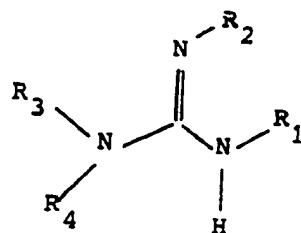
Dans les cocultures, les jonctions neuromusculaires (synapses) sont détectées par la co-localisation de l'acétyl-cholinestérase et des récepteurs de l'acétylcholine.

Le composé 7 augmente le nombre de synapses de 60 % à  
5  $10^{-3}$  M.

L'accroissement du nombre de synapses formées sous l'influence du composé 7 est dose-dépendante.

REVENDICATIONS

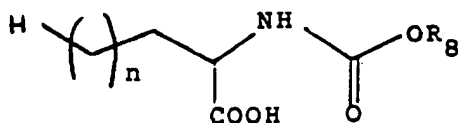
1. Composés de formule :



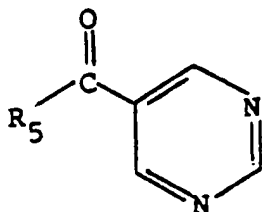
I

dans laquelle :

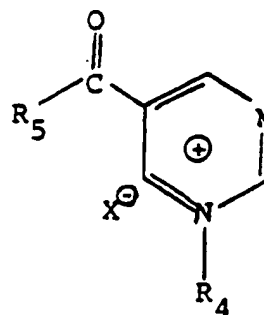
$R_1$  est un radical isopropyle, benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ( $C_1-C_4$ ) alcoxy ou un radical :



$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ensemble avec les atomes d'azote auxquels ils sont attachés et l'atome de carbone auquel lesdits atomes d'azote sont rattachés forment un cycle pyrimidine de formule II ou pyrimidinium de formule IIa :



II



IIa

dans laquelle :

$n = 0, 1, 2,$

$R_4$  est un radical ( $C_1-C_4$ ) alkyle, ( $C_7-C_9$ ) aralkyle, phényle ou un atome d'hydrogène,

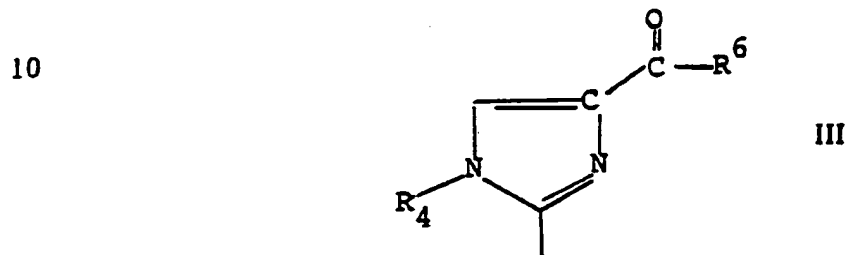
$R_8$  est un radical ( $C_1-C_4$ ) alkyle, ( $C_7-C_9$ ) aralkyle et en général  $COOR_8$  peut être un groupe protecteur des amines,

$R_5$  est un radical hydroxy, ( $C_1-C_4$ ) alcoxy, amino

$X^-$  est un cation pharmacologiquement acceptable,

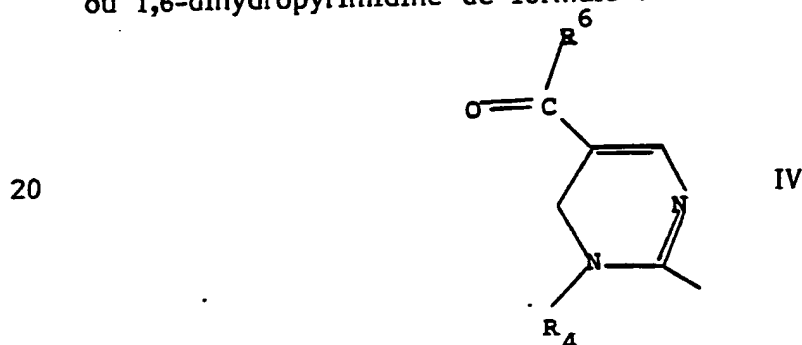
5 ou  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont l'atome d'hydrogène,

ou  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle imidazole de formule :



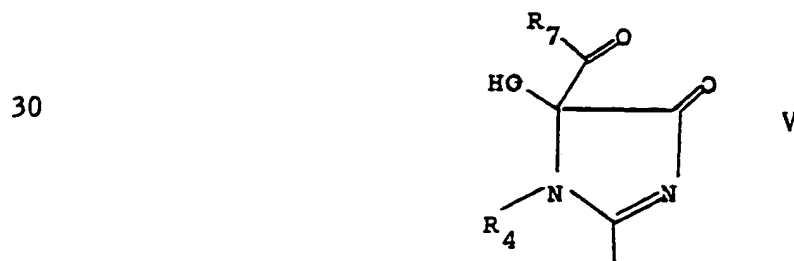
15

ou 1,6-dihydropyrimidine de formule :



$R_6$  ayant l'une des significations de  $R_5$ ,

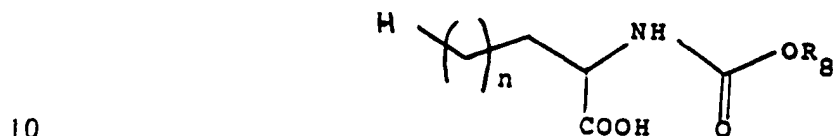
25 ou  $R_2$ ,  $R_3$  ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle de formule :





$R_7$  étant un radical ( $C_1-C_4$ ) alkoxy ou 1-glycéryl avec dans ce dernier cas  $R_1$  qui peut correspondre à l'atome d'hydrogène, et les sels pharmacologiquement acceptables de ces composés à l'exception de la vératrylguanidine et de l'hémisulfate de celle-ci.

- 5 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_1$  est un radical isopropyle ou di- ou tri- méthoxybenzyle ou le radical :



3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_4$  est un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou benzyle.

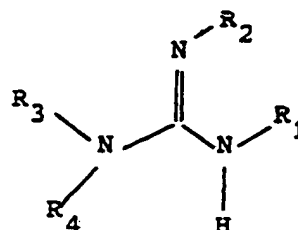
4. Composés selon l'une des revendications précédentes, 15 caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les lactate, fumarate, chlorhydrate, maléate, malate, cétooglutarate, glutarate, phénoxyacétate, sulfonate, picrate, tartrate, méthane sulfonate de vératrylguanidine.

5. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, pour leur application en tant que substance thérapeutiquement active.

- 20 6. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé selon la revendication 5, et un support inerte pharmacologiquement acceptable.

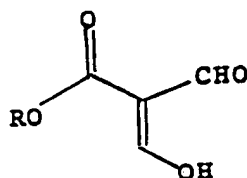
7. Utilisation du vératrylguanidine ou l'hémisulfate de celui-ci pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement de la 25 myopathie.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ensemble avec les atomes d'azote auxquels ils sont attachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés forment un cycle pyrimidine de 30 formule II, consistant à mettre en contact un sel acide de guanidine (par exemple l'hydrogénosulfate) de formule :



I

avec un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoxymalonaldéhyde de formule :



VI

en présence d'un accepteur d'acide (comme une amine secondaire telle que la pyrrolidine) et éventuellement d'un solvant polaire protique tel que le méthanol, les composés obtenus pouvant être éventuellement hydrolysés et éventuellement transformés en carboxamide et/ou éventuellement en 1-alkylpyrimidinium de formule IIa par action d'un sulfate de dialkyle.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle 1,6-dihydropyrimidine de formule IV consistant dans le cas où R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène à mettre en contact l'hydroxyde de pyrimidinium obtenu à la revendication 7 avec un agent réducteur comme le tétraborohydrure de sodium.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ensemble forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle imidazole de formule III, caractérisé en ce qu'il consiste à décarboxyler partiellement les 4,5-dicarboxy imidazole par

chauffage éventuellement en présence d'un solvant polaire comme le N,N-diméthylacétamide et dans le cas où  $R_4$  est l'atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à déshydrater un composé de formule (I) dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ , forment avec les atomes d'azote auxquels ils sont  
5 rattachés et l'atome de carbone auxquels lesdits atomes d'azote sont rattachés un cycle de formule V.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>5</sup>: C 07 D 239/42 C 07 D 239/22 C 07 D 233/90 C 07 D 233/88  
 C 07 C 279/04 A 61 K 31/505 A 61 K 31/415 A 61 K 31/155  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>5</sup>: C 07 D 239/00 C 07 D 233/90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, vol. 70, 1969, (Columbus, Ohio, US), E. BOSCHETTI et al.: "Synthesis and pharmacologic classification of new hypotensive agents", see page 378, column 1, abstract No: 68277w, & THERAPIE 1968, 23(5), 1221-32, see abstract (cited in the application)  --	1,7
A	Chemical Abstracts, vol. 75, 1971, (Columbus, Ohio, US), C.M. GUPTA: "Novel class of hypoglycemic agents", see page 450, column 1, abstract No: 63742h, & INDIAN J. CHEM. 1971, 9(3), 201-06, see abstract  --	1
A	Macromolecules, vol. 24, No: 23, 1991, (Easton, US), Y.-K. KIM et al.: "Synthesis and curing study of 5-5 ring fused polyimide based on imidazole", pages 6357-6360, see page 6357; figure 3  -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 1993 (12.02.93)

Date of mailing of the international search report

4 March 1993 (04.03.93)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB :		
Int.C1.5	C 07 D 239/42	C 07 D 239/22
C 07 D 233/88	C 07 C 279/04	A 61 K 31/505
A 61 K 31/155		A 61 K 31/415
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.C1.5	C 07 D 239/00	C 07 D 233/90
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	Chemical Abstracts, vol. 70, 1969, (Columbus, Ohio, US), E. BOSCHETTI et al.: "Synthesis and pharmacologic classification of new hypotensive agents", voir page 378, colonne 1, abrégé no. 68277w, & THERAPIE 1968, 23(5), 1221-32, voir abrégé (citée dans la demande) ---	1,7
A	Chemical Abstracts, vol. 75, 1971, (Columbus, Ohio, US), C.M. GUPTA: "Novel class of hypoglycemic agents", voir page 450, colonne 1, abrégé no. 63742h, & INDIAN J. CHEM. 1971, 9(3), 201-06, voir abrégé --- -/-	1
<p><sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
12-02-1993	- 4. 03. 93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	FRANÇOIS J.	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie <sup>15</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
A	Macromolecules, vol. 24, no. 23, 1991, (Easton, US), Y.-K. KIM et al.: "Synthesis and curing study of 5-5 ring fused polyimide based on imidazole", pages 6357-6360, voir page 6357; figure 3 -----	1